

Preparation of medicated chewing gum with pleasant taste - utilising cyclodextrin inclusion complex and especially useful with heat-sensitive active agents

Patent Number : WO9741843

International patents classification : A23G-003/30 A61K-009/68 A61K-047/40 A61K-047/48

• Abstract :

WO9741843 A Prepn. of medicated chewing gum having a pleasant taste independent of incorporated active ingredients comprising (a) formation of a cyclodextrin inclusion complex with active agents, (b) drying the complex, (c) mixing the dried complex with a granulated gum base and suitable excipients in the absence of added water or organic solvents under controlled temp. and humidity, and (d) cold pressing the mixture under controlled temp. and humidity to produce a tablet of medicated chewing gum.

USE - Claimed use is as a medicated chewing gum with a pleasant taste.

ADVANTAGE - The method avoids the use of heated gum base and gum slurries and is especially suited for use with heat-sensitive active agents. It also avoids the use of organic solvents and water. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : WO9741843 A2 19971113 DW1997-51 A61K-009/68 Eng 15p * AP: 1997WO-IB00449 19970428 DSNW: JP DSRW: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE
WO9741843 A3 19971211 DW1998-16 A61K-009/68 AP: 1997WO-IB00449 19970428
CA2196150 A 19971103 DW1998-22 A61K-009/68 AP: 1997CA-2196150 19970128

US5866179 A 19990202 DW1999-12 A23G-003/30 AP: 1996US-0646744 19960503
EP-909166 A2 19990421 DW1999-20 A61K-009/68 Eng FD: Based on WO9741843 AP: 1997EP-0916602 19970428; 1997WO-IB00449 19970428 DSR: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
MX9703317 A1 19980601 DW2000-09 A23G-003/30 AP: 1997MX-0003317 19970502
EP-909166 B1 20010328 DW2001-18 A61K-009/68 Eng FD: Based on WO9741843 AP: 1997EP-0916602 19970428; 1997WO-IB00449 19970428 DSR: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

DE69704426 E 20010503 DW2001-32 A61K-009/68 FD: Based on EP-909166; Based on WO9741843 AP: 1997DE-6004426 19970428; 1997EP-0916602 19970428; 1997WO-IB00449 19970428
JP2001506227 W 20010515 DW2001-33 A61K-009/68 23p FD: Based on WO9741843 AP: 1997JP-0539679 19970428; 1997WO-IB00449 19970428
ES2157566 T3 20010816 DW2001-56 A61K-009/68 FD: Based on EP-909166 AP: 1997EP-0916602 19970428
MX-200766 B 20010202 DW2002-24 A23G-003/30 AP: 1997MX-0003317 19970502
CA2196150 C 20030415 DW2003-30 A61K-009/68 Eng AP: 1997CA-2196150 19970128

Priority n° : 1996US-0646744 19960503

Covered countries : 22

Publications count : 12

Cited patents : EP-575977 (Cat. A); US5165943 (Cat. A); WO9503709 (Cat. A); No-SR.Pub

• Accession codes :

Accession N° : 1997-558676 [51]
Sec. Acc. n° CPI : C1997-178344

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B03-F B04-C02B1 B14-E11
Derwent Classes : B05 B07
Compound Numbers : R24032-M R01856-M R00758-M
R04763-M R04285-M R01987-M R00079-M R00035-M
R09559-M R03229-M R03770-M R01563-M R00726-M
R07188-M R01376-M R01694-M R00038-M R00290-M
R00483-M R00032-M R00135-M

• Update codes :

Basic update code : 1997-51
Equiv. update code : 1998-16; 1998-22;
1999-12; 1999-20; 2000-09; 2001-18; 2001-32;
2001-33; 2001-56; 2002-24; 2003-30

Others :

UE4

2001-04; 2001-06; 2001-10; 2002-04; 2003-05

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

**Übersetzung der
europäischen Patentschrift**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 61 K 9/68
A 61 K 47/48

⑨ **EP 0 909 166 B 1**

⑩ **DE 697 04 426 T 2**

- | | | |
|---|---|----------------|
| ② | Deutsches Aktenzeichen: | 697 04 426.2 |
| ⑧ | PCT-Aktenzeichen: | PCT/IB97/00449 |
| ⑥ | Europäisches Aktenzeichen: | 97 916 602.2 |
| ⑦ | PCT-Veröffentlichungs-Nr.: | WO 97/41843 |
| ⑧ | PCT-Anmeldetag: | 28. 4. 1997 |
| ⑦ | Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: | 13. 11. 1997 |
| ⑦ | Erstveröffentlichung durch das EPA: | 21. 4. 1999 |
| ⑦ | Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: | 28. 3. 2001 |
| ④ | Veröffentlichungstag im Patentblatt: | 15. 11. 2001 |

DE 697 04 426 T 2

③ Unionspriorität:
646744 03. 05. 1996 US

⑦ Patentinhaber:
ATP Avant-Garde Technologies & Products S.A.
Marketing & Licensing S.A., Vacallo, CH

⑦ Vertreter:
Grape & Schwarzensteiner, 80331 München

⑧ Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE

⑦ Erfinder:
TESTA, Emilio, CH-6833 Chiasso-Vacallo, CH

④ **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MEDIZINISCHEM KAUGUMMI MIT EINEM GUTEN GESCHMACK,
ENTHALTEND EINE EINSCHLUSSVERBINDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 697 04 426 T 2

15.0001

EP 97 916 602.2 (0 909 166)
ATP AVANT-GARDE TECHNOLOGIES &
PRODUCTS S.A. MARKETING & LICENSING SA

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Kaugummi, welcher einen pharmazeutischen Wirkstoff zur unmittelbaren Freigabe enthält. Der Kaugummi besitzt einen guten Geschmack, ungeachtet der unangenehmen organoleptischen bzw. sinnesphysiologischen Eigenschaften des Wirkstoffes. Das bei der vorliegenden Erfindung angewendete neue Verfahren wird ohne Zugabe von organischen Lösungsmitteln und Wasser und unter kontrollierter Temperatur und Feuchtigkeit durchgeführt, um die empfindlichen Wirkstoffe vor Abbau zu schützen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Es wurden schon lange Versuche unternommen, pharmazeutische Wirkstoffe in Kaugummi einzubringen, als ein Mittel zur Verabreichung des Wirkstoffes an Patienten. Traditionellerweise haben diese Anstrengungen herkömmliche Kaugummiproduktionstechniken verwendet, worin eine Kaugummibasis erhitzt wird, bis sie eine viskose oder flüssige Masse wird. Zusätzliche Komponenten (wie Geschmacksstoffe oder Wirkstoffe) werden dann in die Kaugummibasis eingemengt. Schließlich wird das Gemisch abgekühlt, verpresst und geschnitten, um das Endprodukt zu erzeugen.

Alternativ dazu werden die verschiedenen Komponenten in einer Kaugummiaufschlämmung vermischt, welche vor dem Verpressen zum Endprodukt koaguliert wird.

Viele pharmazeutische Wirkstoffe besitzen jedoch unangenehme Geschmacks- oder Geruchseigenschaften, welche alle zu offensichtlich auftraten, wenn sie mit dem Kaugummi nach dem obigen

Verfahren vermischt wurden, was in unerwünschten Kaugummiprodukten resultierte. Viele Wirkstoffe neigen auch dazu, die Schleimhäute zu irritieren. Noch andere pharmazeutische Wirkstoffe bauen rasch ab, was es praktisch unmöglich macht, sie in Kaugummi einzubringen.

Ein weiteres Problem bei den bekannten Verfahren ist, dass die Kaugummibasis zu einer flüssigen Masse erhitzt wird, um das Einmischen von weiteren Inhaltsstoffen zu erleichtern. Solche erhöhten Temperaturen können einen Abbau von hitzeempfindlichen Verbindungen, einschließlich Wirkstoffen und Geschmacksstoffen, verursachen.

Aus dem Stand der Technik bekannte Versuche, diese Schwierigkeiten zu überwinden, umfassen die folgenden: Zur Vermeidung des Abbaus der Wirkstoffe wurde Kaugummi durch direktes Verpressen der Inhaltsstoffe kalt erzeugt; um die Fähigkeit zu erhalten, die Freigabegeschwindigkeit der Wirkstoffe zu verzögern oder zu kontrollieren, wurden die Wirkstoffe in Mikrokapselformuliert. Jedoch ist die Mikroverkapselungstechnologie komplex und teuer, welche häufig in Produkten mit verzögerter Freigabe resultiert. Sie ist daher nicht gut für Arzneien geeignet, für welche eine rasche Absorption durch die Mundschleimhaut erforderlich oder wünschenswert ist.

Darüber hinaus verwenden bekannte Verfahren zur Herstellung von medizinischem Kaugummi häufig organische Lösungsmittel, um die Wirkstoffe aufzulösen. Es ist wohlbekannt, dass diese organischen Lösungsmittel schwer aus dem Endprodukt entfernbar sind und bestimmte Gesundheitsrisiken darstellen können, sogar wenn Spuren Mengen in der Enddosisform verbleiben. Darüber hinaus wird die Verwendung organischer Lösungsmittel in Verbindung mit industriellen Herstellungsverfahren zunehmend unpopulär, infolge von Gesundheits- und Umweltüberlegungen (zum Beispiel Risiken bei der Exponierung von Personal und Probleme beim Bewirken einer guten Entsorgung von Abfalllösungsmitteln).

Es wurde auch Wasser bei der Herstellung von Kaugummi verwendet, es ist jedoch schwer zu entfernen, insbesondere bei den relativ niedrigen Temperaturen, welche zur Herstellung von Kaugummi wünschenswert sind. Ein Erhitzen der Kaugummimasse zur Entfernung von Wasser ist nicht ratsam, da der Kaugummi dann klebriger wird, was die Handhabung schwierig macht und einer halb oder vollständig automatisierten Herstellung in großem Umfang zuwiderläuft.

Demzufolge blieben die Probleme zur Realisierung eines medizinischen Kaugummis, hergestellt durch Direktverpressung, mit sofortiger oder rascher Freigabe des Wirkstoffes und wirksamer Maskierung unangenehmer organoleptischer bzw. sinnesphysiologischer Eigenschaften der Wirkstoffe ungelöst.

Die Eigenschaften von Cyclodextrin bei der Ausbildung von Einschlusskomplexen wurden erkannt und einige der oben genannten Schwierigkeiten wurden durch Anwendung dieser Techniken gelöst. Es hat sich herausgestellt, dass bestimmte Verbindungen innerhalb des Cyclodextrins eingeschlossen werden und dann in die Kaugummibasis nach herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von Kaugummi eingemengt werden konnten. Die Verbindungen wurden dann beim Kauen freigesetzt. Siehe beispielsweise die US-PS 5,165,943 von Patel et al.

Obwohl diese Verfahren halfen, den unangenehmen Geschmack bestimmter Verbindungen zu maskieren und den Abbau zu reduzieren, bestanden immer noch wesentliche Nachteile. Wasser und Klebrigkeit sind immer noch Probleme und die im Stand der Technik bekannten Verfahren berücksichtigen nicht die Temperaturempfindlichkeit bestimmter Wirkstoffe.

In der WO-A-9503709 ist ein Verfahren zur Verbesserung der Geschmacksstofffreigabeeigenschaften von Menthol, Carvon oder Eucalyptol durch Verwendung von Einschlusskomplexen dieser Substanzen in β -Cyclodextrin offenbart. Gemäß diesem Verfahren,

wie es in Beispiel 1 beschrieben ist, kann ein mit Geschmacksstoff versehener Kaugummi erhalten werden, indem ein herkömmliches Verfahren angewendet wird, das aus den folgenden Schritten besteht: Zunächst Einbringen einer Kaugummibasis in eine auf 40°C vorgeheizte Apparatur, dann zugeben von Glucose in drei Phasen und Einschlusskomplexe in der zweiten Phase und schließlich Kaschieren der so erhaltenen Masse mittels einer Ronda-Kaschiervorrichtung.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

In Anbetracht der Schwierigkeiten bzw. Nachteile der früheren Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff enthaltendem, medizinischem Kaugummi, wurde das vorliegende Verfahren entwickelt, um diese verschiedenen Nachteile zu überwinden und ein neues Verfahren zur Herstellung von medizinischem Kaugummi anzugeben, welcher Einschlusskomplexe von mit Cyclodextrin umschlossenen Wirkstoffen enthält.

Dieses Verfahren vermeidet die Verwendung von organischen Lösungsmitteln und Wasser und ist insbesondere zur Verwendung bei hitzeempfindlichen Wirkstoffen geeignet. Des Weiteren vermeidet das Verfahren dieser Erfindung erhitzte Kaugummigrundstoffe und Kaugummiaufschlammungen, welche im Stand der Technik vorher bekannt waren.

Diese Gegenstände und weitere werden durch Abkühlen der Kaugummibasis, Zermahlen derselben zu Granulaten, welche dann mit wahlweisen Arzneistoffträgern ohne Wasser und Lösungsmittel bei einer Temperatur unter 20°C und einer relativen Feuchtigkeit von höchstens 50 % trocken vermischt werden. Diese Gegenstände werden des Weiteren durch Kaltverpressen der vermischten Masse aus Kaugummi und Komponenten bei einer Temperatur unter 20°C und einer relativen Feuchtigkeit von höchstens 50 % zu einer Endtablettenform erreicht.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von medizinischem Kaugummi, welcher Einschlusskomplexe von mit Cyclodextrin umschlossenem Wirkstoff enthält, worin die Komponenten unter kontrollierter Temperatur und Feuchtigkeit trocken vermischt werden und das resultierende Kaugummigemisch unter ähnlich kontrollierter Temperatur und Feuchtigkeit kalt verpresst wird. Der Begriff "medizinischer" Kaugummi, wie er hier verwendet wird, bedeutet Kaugummi, welcher einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: einen physiologisch wirksamen Inhaltsstoff, ein Nahrungsergänzungsmittel oder einen pharmazeutisch wirksamen Inhaltsstoff. Nicht beschränkende Beispiele von Wirkstoffen sind unten angegeben.

Cyclodextrine sind α -1,4-cyclische Maltoligosaccharide mit 6 bis 12 Glucoseeinheiten. Verzweigte Cyclodextrine mit Glucoseeinheiten, welche durch α -1,6-glucosidische Bindungen verbunden sind, existieren ebenfalls.

Die Cyclodextrine werden enzymatisch aus Stärke unter Einwirken der Glycosyltransferase durch bestimmte Mikroorganismen erzeugt. β -Cyclodextrin mit 7 Glucoseeinheiten und einem Molekulargewicht von 1135 wird bei der vorliegenden Erfindung vorzugsweise verwendet. Die Cyclodextrinherstellung ist im Stand der Technik gut bekannt. Die im Handel erhältliche, farblose, kristalline Form von β -Cyclodextrin mit einer Reinheit von größer als 98 % wird am meisten bevorzugt.

Wirkstoffe, welche zur Verwendung in medizinischem Kaugummi geeignet sind, und hier offenbart sind, beinhalten, sind jedoch nicht beschränkt auf Vitamine und insbesondere 1-Ascorbinsäure (Vitamin C); Analgetika und insbesondere Acetaminophen (APAP) und Ibuprofen; Antihistaminika und insbesondere Dimenhydrinat; antibakterielle Mittel und insbesondere Chlorhexidindiacetat; Chelatmineralien und insbesondere Chromopolypicolinat; tonisierende Mittel und insbesondere Ginseng;

Durchblutungsmittel und insbesondere Ginkgo biloba-Extrakte; orale Desodorierungsmittel und insbesondere Tee- und Gemüseextrakte; und Nikotin.

Die wasserlöslichen und fettlöslichen Wirkstoffe werden in Cyclodextrine verkapselt und im Mund durch Speichelamylasen freigesetzt. Durch Einschluss in die Cyclodextrine werden die Wirkstoffe stabilisiert und löslicher gemacht. Die zur Herstellung der Einschlusskomplexe verwendete gut entwickelte Technologie ist einfacher und vorteilhafter im Vergleich zu Techniken, welche zur Mikroverkapselung erforderlich sind.

Des weiteren wird durch die Verwendung der Einschlusskomplexe die Bioverfügbarkeit der in Cyclodextrin eingekapselten Wirkstoffe hervorgehoben. Darüber hinaus liefert diese Technik ein ausgezeichnetes Mittel zur Maskierung der unangenehmen organoleptischen bzw. sinnesphysiologischen Eigenschaften vieler Wirkstoffe. Weitere Einzelheiten sind in der italienischen Patentanmeldung MI 95/A 000180 von Testa et al., angemeldet am 2. Februar 1995, angegeben.

Das Verfahren zur Herstellung des medizinischen Kaugummis ist unten in seiner allgemeinen Ausführungsform mittels eines Beispiels beschrieben. Es ist jedoch möglich, verschiedene alternative Änderungen vorzunehmen, wie das für einen Fachmann offensichtlich sein wird.

Der Einschlusskomplex kann durch eine Vielzahl von Mitteln, die dem Fachmann vertraut sind, hergestellt werden. Typischerweise wird eine Menge von Cyclodextrin in einem geeigneten Behälter mit einer geeigneten Menge, zum Beispiel 1 bis 2 Teile, destilliertem Wasser vorgelegt. Die Suspension wird beispielsweise mit einem mechanischen Rührer 10 bis 15 Minuten bis zur vollständigen Homogenisierung vermischt. Dann wird eine äquivalente Menge Wirkstoff zugegeben (ausreichend, um in dem Cyclodextrineinschlusskomplex enthalten zu sein). Nach der Zugabe des Wirkstoffes wird die Suspension so lange vermischt, wie

es erforderlich ist, den Wirkstoff in dem Cyclodextrin vollständig einzuschließen, gewöhnlich 3 bis 5 Stunden.

Die Einschlusskomplexsuspension wird dann getrocknet. Wasser kann aus dem Gemisch unter Vakuum entfernt werden, oder dies kann auch durch Verwendung eines Rotationsbechers oder in einem Ofen erreicht werden, wo eine Temperatur von weniger als 50°C aufrechterhalten wird. Der resultierende Feststoff wird zermahlen, bis er durch ein 50- bis 500-Sieb passiert, was in einer getrockneten gepulverten Form des Einschlusskomplexes resultiert. Der Einschlusskomplex wird gegebenenfalls der Kaugummimasse zugegeben, nachdem die Kaugummibasis wie unten behandelt worden ist.

Die bei der vorliegenden Erfindung verwendete Kaugummibasis kann jede im Stand der Technik bekannte geeignete Kaugummibasis sein, einschließlich Naturgummi, wie Chicle, Jelutong, Guttapercha und Kronengummi.

Die Kaugummibasis wird durch Abkühlen von Naturgummi auf -10°C und Zermahlen hergestellt. Guar Gum und Glycerin werden vorzugsweise zugegeben, so dass das resultierende Gummigemisch typischerweise ein Gewichtsverhältnis von 99 zu 0,9 zu 0,1 (Naturgummi:Guar Gum:Glycerin) umfasst.

Einer oder mehrere bekannte Kaugummiträgerstoffe können zu der Kaugummibasis zugegeben werden, bevor oder nachdem sie mit dem Einschlusskomplex zusammengebracht wird. Diese Trägerstoffe umfassen, sind jedoch nicht beschränkt, auf Süßstoffe, Geschmacksstoffe und Verdichtungshilfsstoffe.

Süßstoffe bzw. Süßmacher sind im Allgemeinen Kohlenhydrate, insbesondere Sucrose und Glucose. Wenn nicht Karies erzeugende Produkte gewünscht werden, können Mannitol, Sorbitol, Glycin und andere nicht Karies erzeugende Trägerstoffe verwendet werden. Für solche nicht Karies erzeugende Produkte können Süßmacher bzw. Süßstoffe, wie Aspartam, Cyclohexylsulfonat, Saccha-

rin, Acesulfam k, Steviosid und Ammoniumglycyrrhizinat verwendet werden.

Geschmacksstoffe können der Kaugummibasis ebenfalls zugesetzt werden. Zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung geeignete Geschmacksstoffe umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, etherische Öle und synthetische Geschmacksstoffe, wie Zitrusöle, Fruchtessenzen, Pfefferminzöl, Spearmintöl, Nelkenöl, Tranöl oder Wintergrünöl, Anis und dergleichen. Künstliche Geschmacksstoffe, welche dem Fachmann bekannt sind, sind ebenfalls von dieser Erfindung umfasst.

Verdichtungshilfsmittel können ebenfalls zugegeben werden. Diese Verbindungen erleichtern die Verdichtung des Kaugummi zu Tabletten. Geeignete Verdichtungshilfsmittel umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Behensäure, Talk und ähnliche Substanzen können verwendet werden und sind oft wesentlich, um die Tendenz der Kaugummitabletten, an den Pressen festzuhaften, zu beschränken.

Das Pulver, das die Einschlusskomplexe von Cyclodextrin und Wirkstoff enthält, wird dann mit der verarbeiteten Kaugummibasis ohne Wasser oder organische Lösungsmittel vermischt. Das Verhältnis zwischen Einschlusskomplex und verarbeiteter Kaugummibasis kann in weiten Bereichen variieren (abhängig von der Menge von Wirkstoff, welcher pro Kaugummitablette abgegeben werden sollte), wobei der folgende (Gewichts-)Bereich für die meisten Anwendungen nützlich ist:

$$\frac{110}{650} \leq \frac{\text{Einschlusskomplex}}{\text{verarbeitete Kaugummibasis}} \leq \frac{150}{65}$$

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist zur Aufrechterhaltung kontrollierter Temperatur und Feuchtigkeit verbessert. Die Vermischung der weiteren Komponenten mit der Kaugummibasis wird bei einer Temperatur unter 20°C, vorzugsweise unter 18°C und einer relativen Feuchtigkeit unter 50 % durchgeführt. Es

sollte festgehalten werden, dass die Temperatur nicht so niedrig sein sollte, dass sie der Handhabung des medizinischen Kaugummi und des Tablettenherstellungsverfahrens zuwiderläuft. Demzufolge sollte die Temperatur vorzugsweise über 10 bis 12°C liegen.

Das Endgemisch wird dann in eine geeignete Tablettiermaschine zur Herstellung des Kaugummi-Endproduktes übergeführt. Die Tablettiermaschine wird bei Temperaturen unter 20°C und vorzugsweise unter 18°C gehalten und die relative Raumfeuchtigkeit wird unter 50 %, jedoch typischerweise bei 40 % oder höher (immer unter 50 %) gehalten. Beispielsweise kann eine 18-Stanzmaschine, wie die Ronchi RD18 (Fratelli RONCHI S.p.A., Cinsello Balsamo, Italien) 50.000 Einheiten pro Stunde durch das oben beschriebene Verfahren erzeugen.

Die Endtabletten wiegen typischerweise zwischen 1,5 und 3,5 g und bilden beim Kauen ein Kaugummiklumpchen ohne jegliche(n) unangenehmen Geschmack oder Irritation der Schleimhäute.

BEISPIELE

BEISPIEL NR. 1

Eine Aufschlammung von 135 g β -Cyclodextrin und 20 g 1-Ascorbinsäure (Vitamin C) in 300 ml destilliertem Wasser wird in einem Glaskolben vorgelegt, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet ist, und 5 Stunden bei Raumtemperatur (15 bis 25°C) vermischt. Nach dem Rühren wird Vakuum angelegt (10 bis 30 mmHg) und das Wasser wird durch fortschreitendes Aufheizen auf 50°C entfernt. Das erhaltene Produkt wird durch ein 50er Sieb gesiebt.

Ein Teil dieses Produktes - 140,5 g - wird mit 68 g trockener (lösungsmittelfreier) Kaugummibasis vermischt, welche vorher wie folgt hergestellt wurde: Naturgummi wird auf -10°C abgekühlt, zermahlen und mit 0,9 % Guar Gum und 0,1 % Glycerin

(Gewicht/Gewicht) verdünnt. Das Ganze wird durch ein 50er Sieb gesiebt. Es werden 208,5 g Gemisch erhalten.

2 g Mannitol, 2 g Glykokoll, 3 g Syloid 244 (GRACE G.m.b.H., D-67545 Worms, In der Hollanbacke) und 1 g Behensäure werden zugegeben. Das Ganze (216 g) wird 15 Minuten vermischt und durch ein 200er Sieb gesiebt. Zuletzt werden 3 g Aspartam (künstlicher Süßer), 5,5 g Orangenöl und 1 g Magnesiumstearat (Verdichtungshilfsmittel) zugegeben. Daraus werden 226 g Granulat erhalten, das auf einer RONCHI R18 Rundläuferpresse verdichtet wird. Es werden neunzig Tabletten erhalten. Das Gewicht der Tabletten beträgt 2,5 g. Jede Tablette enthält 200 mg Vitamin C.

BEISPIEL NR. 2

Eine Aufschlammung von 105 g Cyclodextrin und 15 g Acetaminophen (APAP) in 250 ml destilliertem Wasser wird in einem Glaskolben zubereitet, welcher mit einem mechanischen Rührer ausgerüstet ist und 3 Stunden bei 25°C vermischt. Nach dieser Zeit wird Vakuum angelegt (15 bis 20 mmHg) und das Wasser wird durch fortschreitendes Erwärmen auf 50°C (Badtemperatur) entfernt. Das erhaltene Produkt wird durch ein 50er Sieb gesiebt.

Ein Teil dieses Produktes, 800 g, wird mit 72 g Kaugummibasis vermischt, welche selbst durch Abkühlen von Kaugummibasis (Jelutong) auf -10°C, Zermahlen derselben, dann Zugabe von 0,9 % Guar Gum und 0,1 % Glycerin (Gewicht/Gewicht) hergestellt würde. Das Ganze wird durch ein 50er Sieb gesiebt. Das Endgemisch erreicht 180 g.

5 g Sucrose, 3 g Syloid 244 und 1 g Behensäure werden zu der Kaugummibasis zugegeben. Das Ganze wird dann in einem Tumbler (Klasse K Mischer) bei einer Temperatur von kleiner als 20°C vermischt. Zuletzt werden 5 g Aspartam, 3,5 g Grapefruitaroma und 1 g Magnesiumstearat zugegeben. Die Komponenten werden in einem Tumbler 5 Minuten vermischt und durch ein 50er Sieb ge-

siebt. 226 g Granulat wird erhalten und in einer RONCHI-Rundläuferpresse unter Erhalt von 90 Tabletten (theoretische Ausbeute) verdichtet. Das Gewicht der Tabletten beträgt 2,5 g mit einem Gehalt an 150 mg APAP (mittleres Gewicht).

BEISPIEL NR. 3

Es wird eine Aufschlämmung aus 140 g β -Cyclodextrin und 20,6 g Ibuprofen in 200 ml destilliertem Wasser hergestellt. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 20°C (Raumtemperatur) gerührt. Die Aufschlämmung wird in ein Glasschiff, das in einem Vakuumtrockner angeordnet ist, übertragen und auf 50°C erhitzt. Theoretische Ausbeute: 161 g.

144,9 g werden entnommen und mit 75,1 g Kaugummibasis, hergestellt durch Abkühlen von Naturgummi (Jelutong) auf -10°C, Zermahlen in einer mechanischen Mühle und Zugabe von 0,9 % Guar Gum und 0,1 % Glycerin (Gewicht/Gewicht) vermischt. Die Kaugummibasiskomponenten werden in einem Tumbler vermischt und durch ein 50er Sieb gesiebt. Die Endmischung wiegt 220 g. Dem Gemisch werden 5 g Mannitol, 4 g Syloid 244 und 1 g Behensäure zugegeben. Dieses wird in einem Tumbler 20 Minuten bei einer Temperatur von kleiner als 20°C vermischt. Zuletzt werden in dem gleichen Tumbler 10 g Aspartam, 7,5 g Pfefferminzaroma und 2,5 g Magnesiumstearat zugegeben. Das Gemisch wird 5 Minuten vermischt, durch ein 50er Sieb passiert und das Endgranulat (249 g) wird in einer Rundläuferpresse verdichtet. Davon werden 90 Tabletten mit einem (theoretischen) Gewicht von 2,750 g, welche 200 mg Ibuprofen enthalten, erhalten.

BEISPIEL NR. 4

Eine Aufschlämmung wird hergestellt, die aus 100 g β -Cyclodextrinen und 25 g Dimenhydrinat (antihistaminisches Produkt) in 150 ml destilliertem Wasser zusammengesetzt ist: Das Gemisch wird 5 Stunden bei 20°C (Raumtemperatur) gerührt. Die Aufschlämmung wird in ein Glasschiff transferiert, das in einem

12. 15.06.04

Vakuumtrockner angeordnet ist, und bei 50°C getrocknet, bis eine vollständige Verdampfung des Wassers vorliegt (konstantes Gewicht). Die Granulate werden durch ein 50er Sieb gesiebt. Theoretische Ausbeute: 125 g.

114,5 g werden entnommen und mit 650 g Kaugummibasis, hergestellt durch Abkühlen von Naturgummi (Jelutong) auf -10°C, Zermahlen desselben in einer mechanischen Mühle und Zugabe von 0,9 % Guar Gum und 0,1 % Glycerin (Gewicht/Gewicht) vermischt. Es wird in einem Tumbler vermischt und durch ein 50er Sieb gesiebt. Das Endgemisch besitzt ein Gewicht von 764,5 g.

Der Mischung werden 350 g Mannitol, 300 g Glykokoll, 45 g Syloid 254 und 30 g Behensäure zugegeben. Die Komponenten werden in einem Tumbler 20 Minuten vermischt. Die Raumtemperatur muss geringer als 20°C sein. In den gleichen Mischer werden 75,5 g Aspartam, 80 g Pfefferminzaroma und 25 g Magnesiumstearat zugegeben. Die Komponenten werden dann 5 Minuten vermischt, durch ein 50er Sieb gesiebt und in einer RONCHI-Rundläuferpresse verdichtet. Die theoretische Ausbeute beträgt 1670 g. 900 Tabletten von 1,85 g, welche 25 mg Dimenhydrat enthalten, werden erhalten.

EP 97 916 602.2 (0 909 166)
ATP AVANT-GARDE TECHNOLOGIES &
PRODUCTS S.A. MARKETING & LICENSING SA

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Kaugummis mit gutem Geschmack, unabhängig von einem oder mehreren darin enthaltenen Wirkstoffen, umfassend:
 - (a) Bilden eines Einschlusskomplexes aus einem oder mehreren Wirkstoffen in Cyclodextrin,
 - (b) Trocknen des Einschlusskomplexes von Schritt (a),
 - (c) Abkühlen einer Kaugummi-Basis und Zermahlen derselben zu Granulat,
 - (d) Vermischen des getrockneten Einschlusskomplexes mit der granulierten Kaugummi-Basis und geeigneten Arzneistoffträgern, ohne Zugabe von Wasser oder organischen Lösungsmitteln, bei einer Temperatur unter 20°C und einer relativen Feuchtigkeit von höchstens 50 %,
 - (e) Kaltpressen des Gemisches von Schritt (d) bei einer Temperatur unter 20°C und einer relativen Feuchtigkeit von höchstens 50 %, um eine Tablette aus medizinischem Kaugummi herzustellen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, worin kristallines β -Cyclodextrin mit einer Reinheit von größer als 98 % verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, worin der Einschluss des Wirkstoffes in das Cyclodextrin durch Suspendieren des Cyclodextrins in destilliertem Wasser, Homogenisieren der Suspension durch Rühren, Zugabe des Wirkstoffes, Vermischen bis zum vollständigen Einschluss, Entfernen des Wassers, mechanisch oder durch Erwärmen, und Zermahlen des resultierenden Pulvers durchgeführt wird, um ein getrocknetes Gemisch zu erhalten.

14.05.08.04

4. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Kaugummi-Basis Naturgummi, Guar-Gum und Glycerin umfasst.
5. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Arzneistoffträger aus der Gruppe Süßstoffe und Komprimier-Hilfsstoffe ausgewählt sind.
6. Verfahren nach Anspruch 5, worin die Süßstoffe Kohlenhydrate sind, die aus Glucose und Sucrose ausgewählt sind.
7. Verfahren nach Anspruch 5, worin die Süßstoffe nicht Karies erzeugende Verbindungen sind, die aus Mannitol, Sorbitol und Glycin ausgewählt sind.
8. Verfahren nach Anspruch 5, worin die Süßstoffe aus Aspartam, Cyclohexylsulfonat, Saccharin, Acesulfam-k, Glycyrrhizinat und Steviosid ausgewählt sind.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 8, worin die Komprimier-Hilfsstoffe aus Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Calciumstearat und Behensäure ausgewählt sind.
10. Verfahren nach Anspruch 1, worin der Wirkstoff aus der Gruppe pharmazeutisch wirksamer Bestandteile, physiologisch wirksamer Bestandteile und Nahrungsergänzungsmitteln ausgewählt ist.
11. Verfahren nach Anspruch 10, worin die pharmazeutisch wirksamen Bestandteile Acetaminophen und Ibuprofen sind.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, worin die physiologisch wirksamen Mittel Ascorbinsäure (Vitamin C), Dimenhydrinat, Chlorhexidindiacetat, Nikotin, Chrom-Polypicolinat sind.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, worin die Nahrungsergänzungsmittel Ginseng, Ginkgo biloba-Extrakt oder Teeextrakt sind.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER: HOLES

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)